

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.

Tels.: (571) 6162051 - 6162061 -

Fax: (571) 61611

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicación: 83073348 03333331

Folios: 63

Fecha (CD): 2000-11-20 15:35:57

Trámite: 622 PATENTES D I REGISTRO 329 (2000-11-20)

Dependencia: 2030 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2376/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. 00073348

Solicitud de Patente en nombre de
NOVARTIS AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Santafé de Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, solicitante de la patente de la referencia, anexo al presente memoria el siguiente documento:

Copia certificada de la solicitud de Patente Número 9922830.6 presentada en Gran Bretaña el día 27 de septiembre de 1999, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376



INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

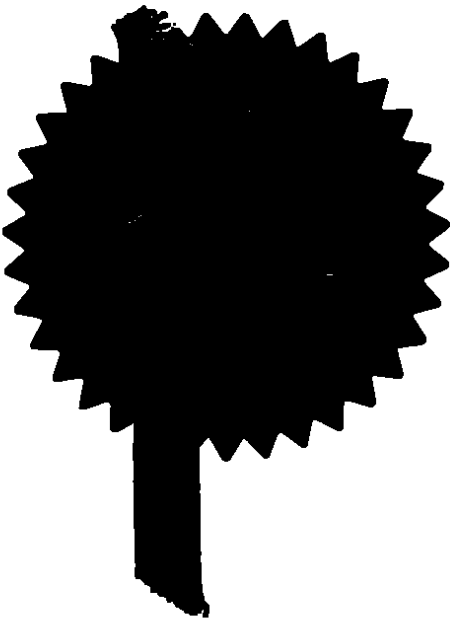
2376

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

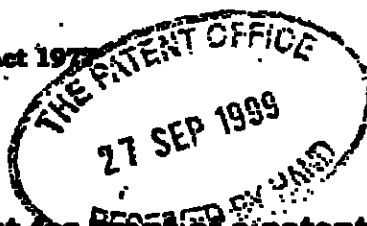


Signed

P. Mahoney

Dated 14 August 2000

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry



The
Patent
Office

1/77

SEP99 E479797-1 D00524
P01/7700 0.00 - 9922830.6

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1.	Your reference	4-31183P1		
2.	Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	9922830.6		27 SEP 1999
3.	Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASEL SWITZERLAND 7125487002		
	Patent ADP number (if you know it)			
	If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	SWITZERLAND		
4.	Title of invention	Processes		
5.	Name of your agent (if you have one) "Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	B.A. YORKE & CO. CHARTERED PATENT AGENTS COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD ISLEWORTH MIDDLESEX TW7 6NH		
	Patents ADP number (if you know it)	1800001 ✓		
6.	If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day/month/year)
7.	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)	
8.	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if: a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or b) there is an inventor who is not named as an applicant, or c) any named applicant is a corporate body. (see note (d))	Yes		

6

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description 14

Claim(s) 5

Abstract

Drawing(s)

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (*Patents Form 7/77*)

Request for preliminary examination and search (*Patents Form 9/77*) One /

Request for substantive examination (*Patents Form 10/77*)

Any other documents (please specify)

11. I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature

Date

B. A. Yorke & Co.

27.09.99

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom Mrs. E. Cheetham
020 8560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

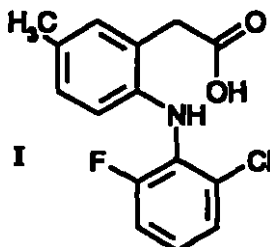
Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

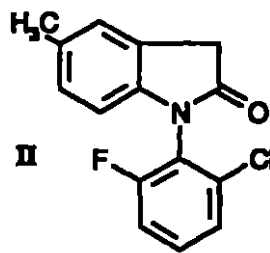
Patents Form 1/77

PROCESSES

The present invention relates to processes for the production of [2-(2'-chloro-6'-fluoro-phenylamino)-5-methyl-phenyl]acetic acid (the compound of formula I given below), intermediates therefor and pharmaceutically acceptable salts thereof and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.



Accordingly the invention provides a process for the production of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable and physiologically cleavable prodrug ester thereof, comprising hydrolysing an oxindole lactam of formula II



with a base; and in the above process, if desired, temporarily protecting any interfering reactive groups and then isolating the resulting compound of the invention; and, if desired, converting the free carboxylic acid of the compound of formula I into a pharmaceutically acceptable ester derivative thereof; and/or if desired, converting the free acid of formula I into a salt or a resulting salt into the free acid or into another salt.

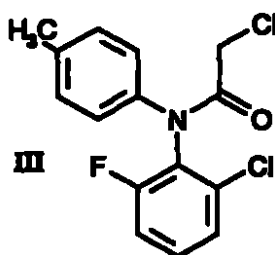
The above process may be carried out under conditions known in the art for the hydrolytic cleavage of lactams, preferably with a strong base, such as aqueous sodium hydroxide (e.g. a 30% aqueous solution of NaOH), optionally in the presence of a water miscible organic solvent such as ethanol or methanol, preferably at elevated temperature, e.g. at a temperature in the range from about 50° to 100°C, (for instance

as generally described in US Patent 3,558,690). The resultant reaction mixture is conveniently neutralised with an acid, e.g. a mineral acid such as hydrochloric acid to give the free acid product of formula I, which may be recovered by crystallisation, e.g. on cooling of the reaction mixture to ambient temperature, and filtration.

Pharmaceutically acceptable prodrug esters are ester derivatives which are convertible by solvolysis or under physiological conditions to the free carboxylic acids of formula I. Such esters are e.g. lower alkyl esters (such as the methyl or ethyl ester), carboxy-lower alkyl esters such as the carboxymethyl ester, nitrooxy-lower alkyl esters (such as the 4-nitrooxybutyl ester), and the like.

Pharmaceutically acceptable salts represent metal salts, such as alkaline metal salts, e.g. sodium, potassium, magnesium or calcium salts, as well as ammonium salts, which are formed e.g. with ammonia and mono- or di-alkylamines, such as diethylammonium salts, and with amino acids such as arginine and histidine salts.

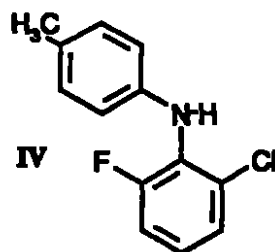
The oxindole lactam of formula II is obtained by cyclisation of a compound of formula III



The cyclisation process is conveniently carried out under Friedel-Crafts alkylation conditions, e.g. in the presence of a Friedel-Crafts catalyst such as aluminium chloride or ethyl aluminium dichloride, preferably at elevated, e.g. a temperature in the range from about 100° to about 180°C. The cyclisation reaction may be carried out in the presence of an inert solvent such as dichlorobenzene, or preferably a melt of the compound of formula III is heated with the Friedel-Crafts catalyst.

The compound of formula III is prepared by N-acylation of a diphenylamine of formula IV (2'-chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine)

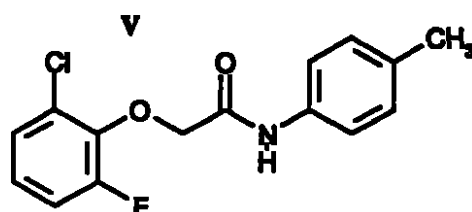
-3-



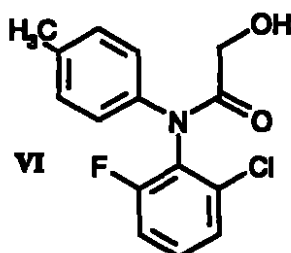
with a haloacetyl chloride.

For instance, the compound of formula IV is heated, e.g. to about 80°C, with chloroacetylchloride. The product may be recovered by diluting the reaction mixture with solvent, e.g. 2-propanol, and crystallisation.

The compound of formula IV may be obtained by rearrangement and hydrolysis of a compound of formula V.



Conveniently the compound of formula V is treated with an organic base, e.g. an alkali metal alkoxide such as sodium methoxide, preferably with heating, e.g. to a temperature of at least about 75°C. During this procedure an intermediate product of formula VI



forms as a result of the initial rearrangement reaction, but undergoes direct hydrolysis under the prevailing reaction conditions to give the diphenylamine compound of formula IV.

Alternatively the diphenylamine compound of formula IV may be obtained by coupling of 2-bromo-1-chloro-3-fluorobenzene with p-toluidine. Such a coupling reaction may be carried out by use of Buchwald chemistry. For example, the 2-bromo-1-chloro-3-fluorobenzene and the p-toluidine are mixed with an organic base, e.g. sodium tertiary butylate, and an appropriate ligand, e.g. BINAP, in an organic solvent

such as toluene; a palladium compound or catalyst precursor such as $\text{Pd}(\text{dba})_2$ is added and the reaction mixture is heated. after cooling and treatment with acid, e.g. HCl , the diphenylamine product of formula IV may be recovered from the organic phase of the reaction mixture.

In a further alternative the diphenylamine compound of formula IV may be obtained by coupling of 2-chloro-6-fluoroaniline with 4-bromotoluene. Such a coupling reaction may be carried out similarly by use of Buchwald chemistry. For example, the 2-chloro-6-fluoroaniline and 4-bromotoluene are mixed with an organic base, e.g. sodium tertiary butylate in an organic solvent such as toluene; a palladium compound or catalyst precursor e.g. $\text{Pd}(\text{dba})_2$, and a ligand, e.g. $\text{P}(\text{tBu})_3$, or BINAP, are added to this reaction mixture which is then stirred at elevated temperature, e.g. 110°C , until completion of the reaction, e.g. overnight. Similarly the diphenylamine product of formula IV may be recovered from the organic phase of the reaction mixture, for instance after cooling and treatment with acid, e.g. HCl .

The compound of formula V is prepared by alkylation of 2-chloro-6-fluorophenol with 2-chloro-N-(4-methylphenyl)acetamide. For instance, 2-chloro-6-fluorophenol and 2-chloro-N-(4-methylphenyl)acetamide are mixed in an organic solvent such as 2-propanol in the presence of a base, e.g. K_2CO_3 , and the reaction mixture boiled until completion of the reaction, e.g. for about 4 hours. The compound of formula V may be recovered from the reaction mixture if desired. Preferably, however, the compound of formula V is not isolated but is converted to the compound of formula IV, by rearrangement and hydrolysis as described above carried out on the product reaction mixture resulting from the alkylation of 2-chloro-6-fluorophenol with 2-chloro-N-(4-methylphenyl) acetamide.

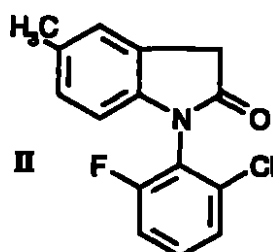
In starting compounds and intermediates, which are converted to the compounds of formulae I to VI in a manner as hereinbefore described, functional groups present such as amino, hydroxy and carboxyl groups, are optionally protected by conventional protecting groups that are common in preparative organic chemistry. Protected hydroxy, amino and carboxyl groups are those that can be converted under mild conditions into free amino, hydroxy and carboxyl groups without other

undesirable side reactions taking place. For example, hydroxy protecting groups are preferably benzyl or substituted benzyl groups.

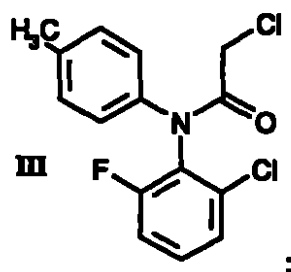
The processes for the production of the compounds of formulae II, III, IV, V and VI, as described above, are novel processes and are included within the scope of the present invention.

Thus in further aspects the invention includes

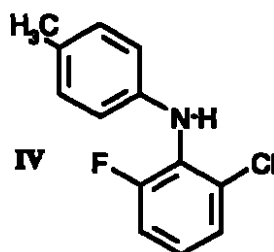
- a) a process for the production of the oxindole lactam of formula II



which comprises cyclisation of a compound of formula III

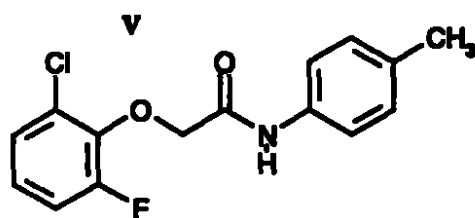


- b) a process for the production of a compound of formula III which comprises N-acylation of a diphenylamine of formula IV (2'-chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine

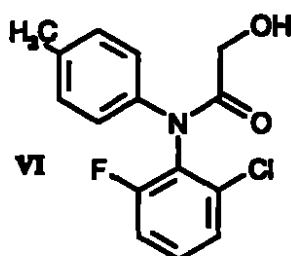


with a haloacetyl chloride;

- c) a process for the preparation of a compound of formula IV which comprises rearrangement and hydrolysis of a compound of formula V.



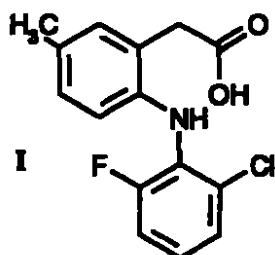
- d) a process for the production of a compound of formula IV which comprises coupling of 2-bromo-1-chloro-3-fluorobenzene with p-toluidine;
- e) a process for the production of a compound of formula IV which comprises coupling of 2-chloro-6-fluoroaniline with 4-bromotoluene;
- f) a process for the production of a compound of formula IV which comprises hydrolysis of a compound of formula VI



- g) a process for the formation of a compound of formula VI which comprises rearrangement of a compound of formula V;
- h) a process for the production of a compound of formula V which comprises alkylation of 2-chloro-6-fluorophenol with 2-chloro-N-(4-methylphenyl)acetamide; and
- i) a process for the production of a compound of formula IV which comprises alkylation of 2-chloro-6-fluorophenol with 2-chloro-N-(4-methylphenyl)acetamide followed by rearrangement and hydrolysis of the intermediate compound of formula V.

One or more of the processes a) to i) above may be used in the preparation of the compound of formula I.

Thus the invention further provides a process for the preparation of a compound of formula I



which comprises one or more of processes a) to i) as defined above.

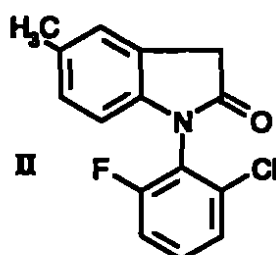
40
88

Still yet further the invention provides a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable prodrug ester thereof, when prepared by a process which comprises one or more of processes a) to i) as defined above.

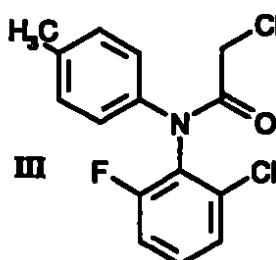
The compounds of formulae II, III, IV, V and VI are novel compounds and are included per se within the scope of the present invention.

Thus in yet further aspects the invention provides:

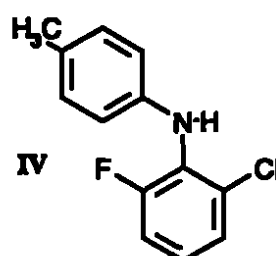
- a) a compound of formula II



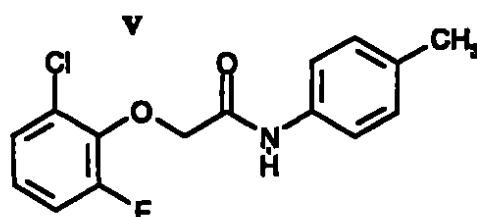
- b) a compound of formula III



- c) a compound of formula IV

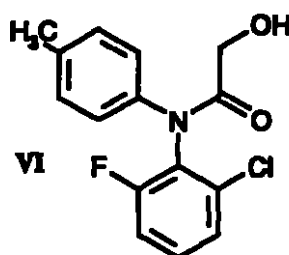


- d) a compound of formula V



and

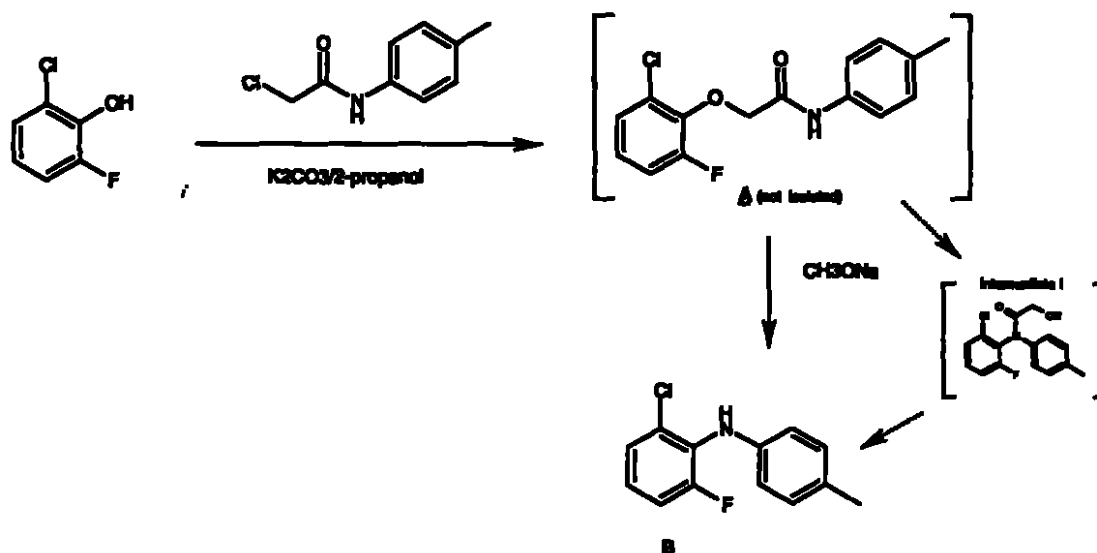
e) a compound of formula VI



2-chloro-6-fluorophenol may be prepared by chlorination of 2-fluorophenol, preferably in the presence of catalytic amounts of a secondary amine, e.g. diisopropylamine. In a preferred embodiment according to the present invention, the chlorination reaction comprises simultaneous addition of chlorine and 2-fluorophenol to the reaction mixture, preferably using hexane fraction as the solvent. It has been found that simultaneous addition of at least part, preferably the majority, of the chlorine and 2-fluorophenol to the reaction mixture gives rise to high productivity and selectivity in production of the desired 2-chloro-6-fluorophenol product as compared with the unwanted 4-chloro and 2,4-dichloro side products. Furthermore use of hexane fractions permits isolation of the desired 2-chloro-6-fluorophenol product in high purity (e.g. 99%) by crystallisation.

Thus in a further aspect the invention provides a process for the production of 2-chloro-6-fluorophenol by chlorination of 2-fluorophenol, which comprises simultaneous addition of chlorine and 2-fluorophenol to the reaction mixture, preferably using a solvent comprising hexane fraction.

The invention is further described by way of illustration only in the following Examples.

EXAMPLES**Example 1: (2'-chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine**

14.65 g (100 mmol) of 2-chloro-6-fluorophenol are dissolved in 50 ml of 2-propanol followed by the addition of 15.5 g (112 mmol) of potassium carbonate and 18.9 g (103 mmol) of 2-chloro-N-(4-methylphenyl)acetamide. The mixture is refluxed for 4h. At this time, the formation of **A** : 2-(2'-chloro-6'-fluorophenoxy)-N-(4-methylphenyl)acetamide is completed.

20 ml of sodium methylate solution 30% in methanol are slowly added. To maintain a temperature of at least 75°C, about 25 ml of solvent are distilled during the addition. The mixture is boiled 2h more to complete the formation of **B**.

Then 15 ml of solvent is distilled and 35 ml of water is added to obtain a two phases solution. The lower layer is discarded. The upper layer is diluted with 35 ml of heptane and washed with 3x 25 ml of water. The organic phase is separated and concentrated in vacuo to obtain 21.8 g of crude oil **B**: (2'-chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine. This compound (HPLC purity 92%) is used without purification in the next step.

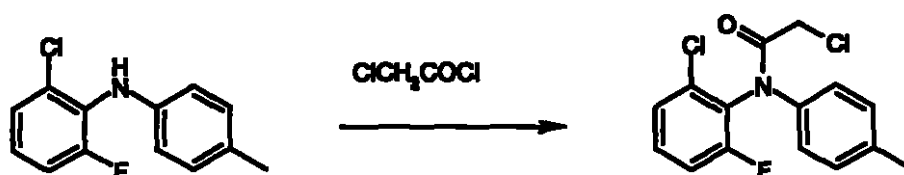
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300K) δ 2.17(s, 3H, CH₃); 6.53[dd, J = 8.5Hz, J_{H-F} = 1.5, 2H, HC(2) and HC(6)], 6.94[d, J = 8.0Hz, 2H, HC(3) and HC(5)],

7.16[ddd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J_{\text{HF}} = 6.0$, 1H, HC(4')], 7.25[ddd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, $J_{\text{HF}} = 8.0$, 1H, HC(5')]; 7.34[ddd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, $J_{\text{HF}} = 1.5$, 1H, HC(3')]; 7.63(s, 1H, NH).

MS(EI) m/z 235 (100, M^+), 200 (35, $(M-\text{Cl})^+$), 185 (55)

Example 2.

2-chloro-N-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-N-(4-methylphenyl) acetamide



20.4 g of crude (2'-chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine are heated to about 80°C and treated with 10.75 g of chloroacetylchloride. The mixture is stirred for 2h and diluted with 10 ml of 2-propanol. The solution is cooled to 35-40°C and seeded. The precipitated suspension is diluted with 30 ml of hexane, cooled to 0-5°C and stirred for about 1h. The crystals are isolated by filtration, washed with a cold solution of 2-propanol/hexane 1/3. After drying, 22.7 g of 2-chloro-N-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-N-(4-methylphenyl)acetamide are obtained. HPLC purity: 99%. M.P.: 79-80°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMF- d_7 , 400 MHz, 393K) δ 2.44(s, 3H, CH_3); 4.32 (s, 2H, CH_2), 7.35[d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H, HC(3) and HC(5)], 7.43[ddd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, $J_{\text{HF}} = 8.0$, 1H, HC(5')], 7.48[d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H, HC(2) and HC(6)], 7.55[d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H, HC(3')], 7.60[ddd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J_{\text{HF}} = 5.5$, 1H, HC(4')].

Preparation of starting material 2-chloro-6-fluorophenol

A solution of 12.1 g (108 mmol) of 2-fluorophenol, 70 mg of diisopropylamine and 400 ml of hexane-fraction is heated to 60-65°C.

4 g (56 mmol) of chlorine is introduced at this temperature. Then 60.5 g (540 mmol) of 2-fluorophenol are dropped in the solution over about 2h, while at the same rate 42g

(590 mmol) more chlorine is introduced. After that 4 g more chlorine are introduced to complete the chlorination.

GC check: 91% of 2-chloro-6-fluorophenol.

5.2% of 4-chloro-6-fluorophenol

3.5% of 2,4-dichloro-6-fluorophenol

200-250 ml of solvent are distilled at normal pressure. The resulting concentrated solution is slowly cooled to 0-5°C. The obtained thick suspension is stirred at this temperature for 1h, washed with cold hexane-fraction and dried at room temperature.

Yield: 78 g white crystals. GC 99.7%. M.P.: 63.5-64.5°C

MS(EI) m/z 146 (100, M^+), 126 [19, ($M-HF$) $^+$]

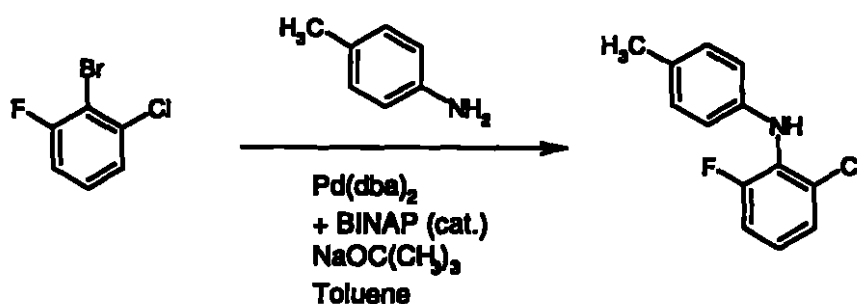
^1H -NMR(DMSO- d_6 , 500MHz, 300K) δ 6.8[ddd, $J = 8.2$ Hz, $J_{HF} = 5.5$, 1H, HC(4)], 7.15[m, 2H, HC(3) and HC(5)], 10.3(s, 1H, OH).

Preparation of starting material 2-chloro-N-(4-methylphenyl)acetamide

To a stirred mixture of 34.5 g (322 mmol) of p-toluidine, 100 ml of toluene and 100 ml of water are added at 20-25°C from two separated dropping funnels 42.3 g (375 mmol) of chloroacetylchloride and 39 ml of concentrated sodium hydroxide 30% at such a rate to maintain a pH of 8-12. The obtained suspension is cooled to 0-5°C. The crystalline compound is filtered, washed with water and cold toluene and dried.

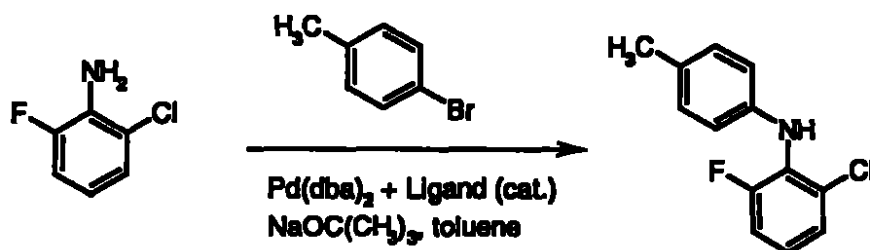
Yield: 55 g HPLC > 99%.

Example 3: (2'-Chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine from 2-bromo-1-chloro-3-fluorobenzene and p-toluidine.



A mixture of 2-bromo-1-chloro-3-fluorobenzene (32 g, 153 mmol), p-toluidine (16.4 g, 153 mmol), sodium *tert*-butylate (27.5 g, 286 mmol), ($\pm$)-BINAP [2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin, 0.66g, 1.1 mmol) and toluene (250 ml) is stirred under nitrogen for about 30 minutes. After the addition of Palladium-bis-(dibenzylidenacetone) (0.8 g, 1 mmol), the mixture is heated to 110°C (slight reflux) for 14-20 hours. The mixture is then cooled to 30°C, water (60 ml), concentrated hydrochloric acid (60 ml) as well as charcoal and cellite (5 g each) are added and stirring is continued for an hour. The mixture is filtered and the filtrate is separated into the phases. The organic phase is washed with water (3 times, 70 ml each) and concentrated in vacuo to obtain 37.2 g of crude (2'-chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine. The product can be used in the next step as such; alternatively it can be kugelrohrdistilled in vacuo.

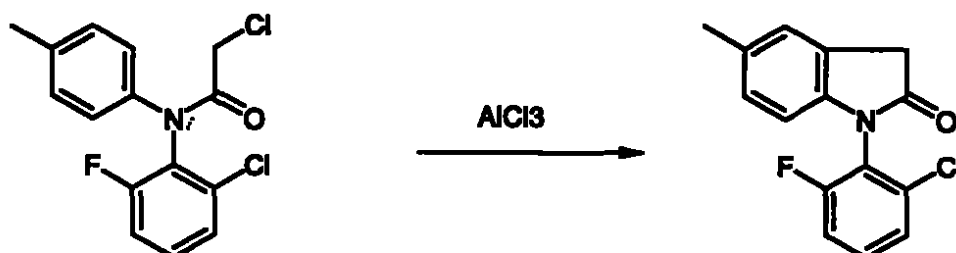
Example 4: (2'-chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine from 2-chloro-6-fluoroaniline and 4-bromotoluene.



A mixture of 2-chloro-6-fluoroaniline (4.00g, 27.5 mmol), 4-bromotoluene (4.70 g, 27.5 mmol), sodium *tert*-butylate (4.75 g, 49.4 mmol), and toluene (55 mL) is stirred at 25 °C under nitrogen for 30 minutes. To this mixture, a solution of palladium-bis-(dibenzylidenacetone) (15.8 mg, 55 mmol) and tri-*tert*-butylphosphine (1) (8.3 mg, 0.04 mmol) in toluene (5 mL) is added and the resulting suspension is stirred at 110°C for 14 hours. The mixture is then cooled to 30°C. Water (30 ml), concentrated hydrochloric acid (10 ml), charcoal and cellite (1 g each) are added and stirring is continued for 1 hour. The mixture is filtered and the filtrate is separated into its phases. The organic phase is washed three times with water (10 mL) and

concentrated *in vacuo* to give 6.5 g of crude (2'-chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine. The product can be used directly in the next step. Alternatively, it can be distilled *in vacuo* by Kugelrohr.

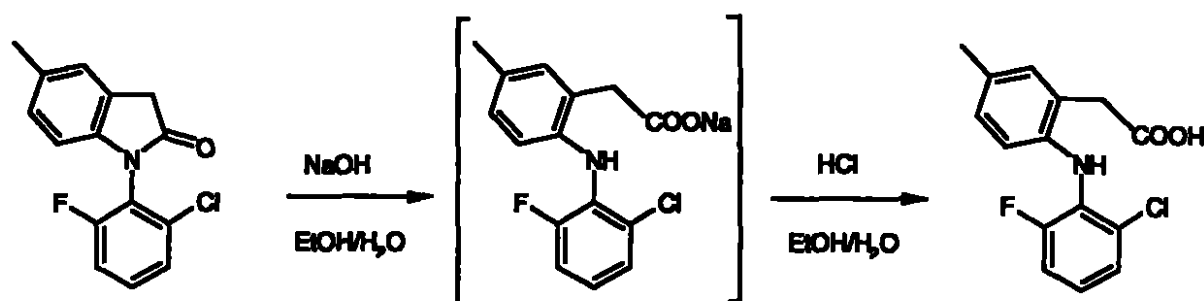
Example 5: 1-(2'-Chloro-6'-fluorophenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one



A melt of 124.8 g (400 mmol) of 2-chloro-N-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-N-(4-methylphenyl)acetamide at 100-120°C is treated with 69.3 g (520 mmol) of aluminium chloride in small parts. The mixture is heated to 160°C and stirred for 4-6h at this temperature.

The molten mixture is cooled to 110°C and diluted with 300 ml of toluene. The obtained solution is added to 500 ml of water at 60°C. The organic phase is separated while hot, decolorized with activated carbon, filtered and concentrated. The residue is dissolved in hot 2-propanol, decolorized again with activated carbon, filtered and concentrated to a volume of about 250 ml. The obtained suspension is cooled to 0-5°C, filtered, washed with cold 2-propanol. After drying, 87 g of 1-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one are obtained. M.P.: 137.5-138.5°C

¹H-NMR(DMSO-d⁶, 500 MHz, 300K) δ 2.27(s, 3H, CH₃); 3.83(s, 2H, CH₂); 6.35[d, J = 8.0Hz, 1H, HC(7)], 7.01[d, J = 8.0Hz, 1H, HC(6)], 7.19[s, 1H, CH(4)], 7.52[ddd, J = 8.5, 2.0Hz, J_{H-F} = 10.0, 1H, HC(5')], 7.60[ddd, J = 8.5, 2.0Hz, J_{H-F} = 1.5, 1H, HC(3')], 7.63[ddd, J = 8.5Hz, J_{H-F} = 1.5, 1H, HC(4')].

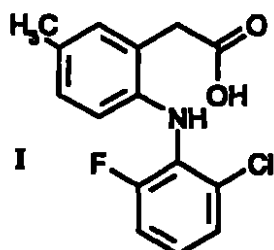
Example 6. [2-(2'-chloro-6'-fluoro-phenylamino)-5-methyl-phenyl]acetic acid

A mixture of 20 g of 1-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one, 266 ml of ethanol and 11 ml of water is heated to reflux. 24 g of a 30% solution of sodium hydroxide is slowly added and reflux is continued for 1h. The solution is cooled to 40-45°C and treated slowly with a solution of 18 g of concentrated hydrochloric acid in 94 g of deionized water up to a pH of 3-4. The obtained suspension is cooled to 20-25°C and the crystalline material is collected by filtration, washed with ethanol/deionized water and dried under reduced pressure to yield 19.5 g of pure [2-(2'-chloro-6'-fluoro-phenylamino)-5-methyl-phenyl]acetic acid. M.P.: 152-154°C

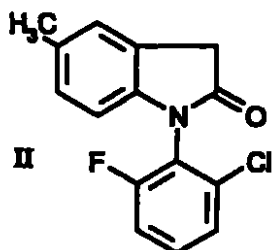
¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz, 300K) δ 2.21(s, 3H, CH₃), 3.64(s, 2H, CH₂); 6.42[dd, J = 8.0Hz, J_{H-F} = 3.0, 1H, HC(6)], 6.90[dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H, HC(5)], 7.01[d, J = 2.0Hz, 1H, HC(3)], 7.09(s, 1H, NH), 7.09[ddd, J = 8.5Hz, J_{H-F} = 5.5, 1H, HC(4')], 7.23[ddd, J = 8.5, 1.5Hz, J_{H-F} = 11.0, 1H, HC(5')], 7.34[ddd, J = 8.5, 1.5Hz, J_{H-F} = 1.5, 1H, HC(3')], 12.67(s, 1H, COOH).

CLAIMS

1. process for the production of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable prodrug ester thereof,

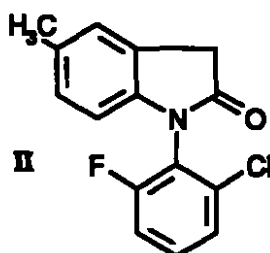


comprising hydrolysing a lactam of formula II

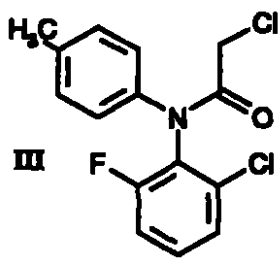


with a base; and in the above process, if desired, temporarily protecting any interfering reactive groups and then isolating the resulting compound of the invention; and, if desired, converting the free carboxylic acid of the compound of formula I into a pharmaceutically acceptable ester derivative thereof; and/or if desired, converting the free acid of formula I into a salt or a resulting salt into the free acid or into another salt.

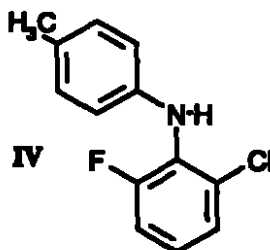
2. a) a process for the production of the oxindole lactam of formula II



which comprises cyclisation of a compound of formula III

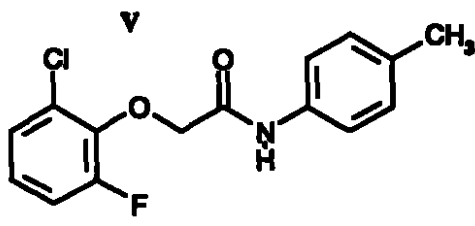


- b) a process for the production of a compound of formula III which comprises N-acylation of a diphenylamine of formula IV (2'-chloro-6'-fluorophenyl)-(4-methylphenyl)-amine)

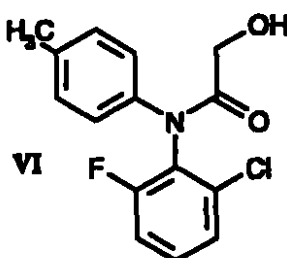


with a haloacetyl chloride;

- c) a process for the preparation of a compound of formula IV which comprises rearrangement and hydrolysis of a compound of formula V.



- d) a process for the production of a compound of formula IV which comprises coupling of 2-bromo-1-chloro-3-fluorobenzene with p-toluidine;
- e) a process for the production of a compound of formula IV which comprises coupling of 2-chloro-6-fluoroaniline with 4-bromotoluene;
- f) a process for the production of a compound of formula IV which comprises hydrolysis of a compound of formula VI



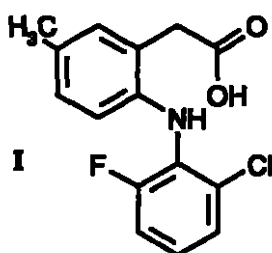
- g) a process for the formation of a compound of formula VI

which comprises rearrangement of a compound of formula V;

h) a process for the production of a compound of formula V which comprises alkylation of 2-chloro-6-fluorophenol with 2-chloro-N-(4-methylphenyl)acetamide; or

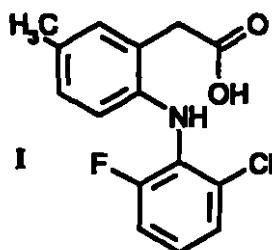
i) a process for the production of a compound of formula IV which comprises alkylation of 2-chloro-6-fluorophenol with 2-chloro-N-(4-methylphenyl)acetamide followed by rearrangement and hydrolysis of the intermediate compound of formula V.

3. A process for the preparation of a compound of formula I



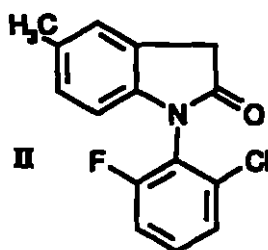
which comprises one or more of processes a) to i) as defined in claim 2.

4. A compound of formula I,

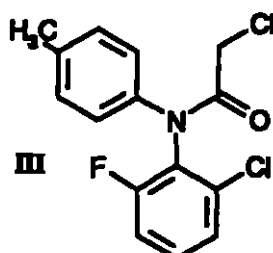


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable prodrug ester thereof, when prepared by a process which comprises one or more of processes a) to i) as defined in claim 2.

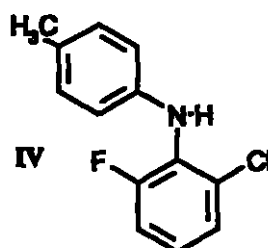
5. a) a compound of formula II



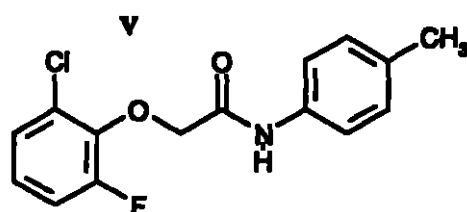
b) a compound of formula III



c) a compound of formula IV

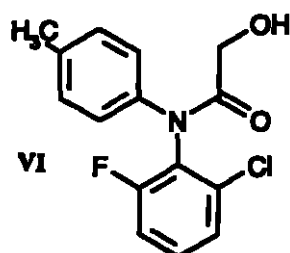


d) a compound of formula V



or

e) a compound of formula VI



6. A process for the production of 2-chloro-6-fluorophenol by chlorination of 2-fluorophenol, which comprises simultaneous addition of chlorine and 2-

26
94

fluorophenol to the reaction mixture, preferably using a solvent comprising hexane fraction.

7. All novel products processes and utilities substantially as hereinbefore described, particularly with reference to the examples.

(Emblema)

(Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Concept House

Cardiff Road

Newport

Gales del Sur

NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el

98
96

mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la inclusión como, la última parte del nombre con las palabras "sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl, S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 14 de agosto de 2000.

Una Agencia Ejecutiva del Departamento
de Comercio e Industria

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

--

1/77

18SEP99 E479797-1 D00524

P01/7700 0.00 - 9922830.6

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES

27 DE SEPTIEMBRE DE 1999

RECIBIDO PERSONALMENTE).

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 1RH

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

1. Su referencia: 4-31153P1

100
98

2. Número de Solicitud de Patente:

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

9922830.6

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante (subraye todos los apellidos):

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4058 BASILEA

SUIZA

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de su incorporación:

SUIZA

4. Título de la invención:

Procesos

5. Nombre de su agente (si tiene alguno):

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

-101
99

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia (incluyendo el código postal):

COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes (si lo conoce):

1800001

6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y (si lo conoce) cada número de solicitud:

País: - - -

Número de solicitud de prioridad (si lo sabe): - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

702
700

8. ¿Es una declaración de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? (Conteste "Sí" en el caso de que:

- a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó
- b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó
- c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): **Sí**

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma	--
Descripción	14
Reivindicaciones	5
Resumen	--
Dibujo(s)	--

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

—

107
103

Documentos de prioridad: --

Traducción de documentos de prioridad: --

Declaración de invención y derecho a la concesión
de una patente (*Forma de Patentes 7/77*): --

Solicitud de examen preliminar y búsqueda (*Forma
de Patentes 9/77*): Una

Solicitud de examen sustantivo (*Forma de Patentes
10/77*): --

Cualesquiera otros documentos (*por favor
especifique*): --

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en
esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.

(Firmado)

Fecha: 27.09.99

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para
hacer contacto en el Reino Unido:

SRA. E. CHEETHAM

0181 560 5847

Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

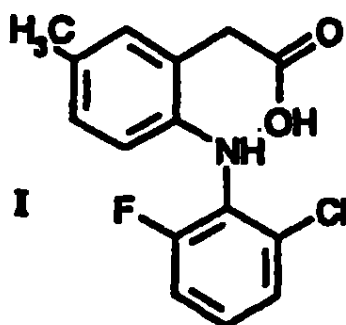
- a) Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.
- b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.
- c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes

pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.

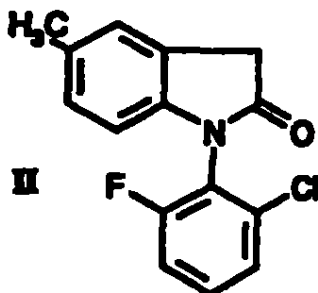
- d) Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.
- e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.

PROCESOS

La presente invención se refiere a procesos para la producción de los ácidos de [2-(2'-cloro-6'-fluoro-fenilamino)-5-metil-fenil]acético (los compuestos de la fórmula I dados más adelante), intermediarios para los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.



De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable y fisiológicamente dissociable del mismo, el cual comprende hidrolizar una oxindol-lactama de la fórmula II

409
705

con una base; y en los procesos anteriores, si se desea, proteger temporalmente cualesquiera grupos reactivos que interfieran, y luego aislar el compuesto resultante de la invención; y si se desea, convertir el ácido carboxílico libre del compuesto de la fórmula I en un derivado de éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o si se desea, convertir el ácido libre de la fórmula I en una sal, o una sal resultante en el ácido libre o en otra sal.

Los procesos anteriores se pueden realizar bajo condiciones conocidas en la técnica para la disociación hidrolítica de lactamas, de preferencia con una base fuerte, tal como hidróxido de sodio acuoso (por ejemplo, una solución acuosa al 30 por ciento de NaOH), opcionalmente en la presencia de un solvente orgánico miscible en agua, tal como etanol o metanol, de preferencia a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en la escala de aproximadamente 50°C a 100°C (por ejemplo, como se describe en general en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,558,690). La mezcla de

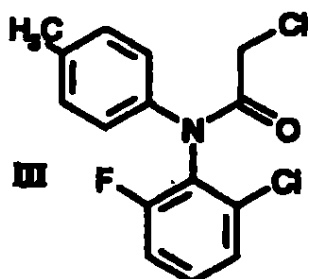
reacción resultante convenientemente se neutraliza con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, para dar el producto de ácido libre de la fórmula I, el cual se puede recuperar mediante cristalización, por ejemplo al enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y filtración.

Los ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables son derivados de éster que se pueden convertir mediante solvólisis o bajo condiciones fisiológicas a los ácidos carboxílicos libres de la fórmula I. Estos ésteres son, por ejemplo, alquilésteres inferiores (tales como el metil ó etil éster), carboxialquilésteres inferiores, tales como el carboximetiléster, nitro-oxialquilésteres inferiores (tales como el 4-nitro-oxibutiléster), y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables representan sales de metal, tales como sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, así como sales de amonio, que se forman, por ejemplo, con amoniaco y mono- ó dialquilaminas, tales como sales de dietilamonio, o con aminoácidos, tales como sales de arginina e histidina.

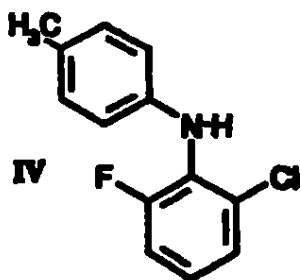
Oxindol-lactama de la fórmula II se obtiene mediante ciclación de un compuesto de la fórmula III:

—

184
107

El proceso de ciclación convenientemente se realiza bajo condiciones de alquilación de Friedel-Crafts, por ejemplo en la presencia de un catalizador Friedel-Crafts tal como cloruro de aluminio o dicloruro de etilaluminio, de preferencia a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en la escala de aproximadamente 100°C a aproximadamente 180°C. La reacción de ciclación se puede realizar en la presencia de un solvente inerte, tal como diclorobenceno, o de preferencia se calienta una fusión del compuesto de la fórmula III con el catalizador Friedel-Crafts.

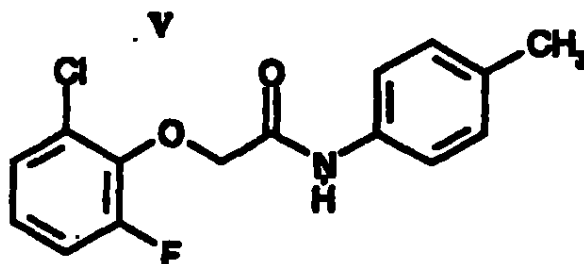
El compuesto de la fórmula III se prepara mediante N-acilación de una difenilamina de la fórmula IV (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina.



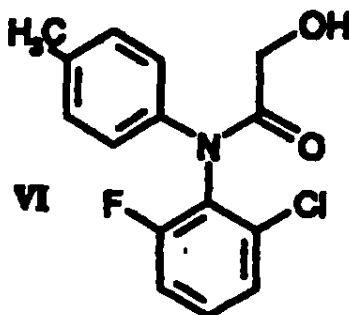
con un cloruro de haloacetilo.

Por ejemplo, el compuesto de la fórmula IV se calienta, por ejemplo a aproximadamente 80°C con cloruro de cloroacetilo. El producto se puede recuperar diluyendo la mezcla de reacción con solvente, por ejemplo 2-propanol, y cristalización.

El compuesto de la fórmula IV se puede obtener mediante reconfiguración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula V:



De una manera conveniente, el compuesto de la fórmula V se trata con una base orgánica, por ejemplo un alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido de sodio, de preferencia con calentamiento, por ejemplo a una temperatura de cuando menos aproximadamente 75°C. Durante este procedimiento, se forma un producto intermediario de la fórmula VI:



como un resultado de la reacción de reconfiguración inicial, pero sufre disociación directa bajo las condiciones de reacción prevalecientes, para dar el compuesto de difenilamina de la fórmula IV.

De una manera alternativa, el compuesto de difenilamina de la fórmula IV se puede obtener mediante el acoplamiento del 2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno con toluidina-p. Esta reacción de acoplamiento se puede realizar mediante la utilización de la química de Buchwald. Por ejemplo, el 2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno y la p-toluidina, se mezclan con una base orgánica, por ejemplo butilato terciario de sodio, y un ligando apropiado, por ejemplo BINAP, en un solvente orgánico tal como tolueno; se agrega un compuesto de paladio o un precursor de catalizador, tal como $\text{Pd}(\text{dba})_2$, y la mezcla de reacción se calienta. Después de enfriarse y de tratarse con ácido, por ejemplo HCl , se puede recuperar el producto de difenilamina de la fórmula IV a partir de la fase orgánica de la mezcla de reacción.

110

En una alternativa adicional, se puede obtener el compuesto de difenilamina de la fórmula IV mediante el acoplamiento del 2-cloro-6-fluoroanilina con bromotolueno. Esta reacción de acoplamiento se puede realizar de una manera similar mediante la utilización de química de Buchwald. Por ejemplo, el 2-cloro-6-fluoroanilina y el 4-bromotolueno se mezclan con una base orgánica, por ejemplo butilato terciario de sodio en un solvente orgánico, tal como tolueno; se agrega un compuesto de paladio o un precursor de catalizador, por ejemplo $\text{Pd}(\text{dba})_2$, y un ligando, por ejemplo $\text{P}(\text{tBu})_3$, o BINAP, a esta mezcla de reacción, que luego se agita a temperatura elevada, por ejemplo a 110°C , hasta terminar la reacción, por ejemplo durante la noche. De una manera similar, se puede recuperar el producto de difenilamina de la fórmula IV a partir de la fase orgánica de la mezcla de reacción, por ejemplo después del enfriamiento y tratamiento con ácido, por ejemplo HCl .

El compuesto de la fórmula V se puede preparar mediante la alquilación del 2-cloro-6-fluorofenol con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida.

Por ejemplo, el 2-cloro-6-fluorofenol y 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida se mezclan en un solvente orgánico, tal como 2-propanol, en la presencia de una base, por ejemplo K_2CO_3 , y la mezcla de reacción se hierve hasta terminar la

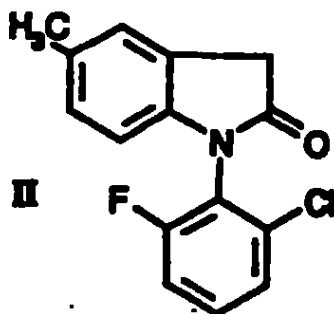
reacción, por ejemplo, durante aproximadamente 4 horas. El compuesto de la fórmula V se puede recuperar de la mezcla de reacción si se desea. Sin embargo, de preferencia el compuesto de la fórmula V no se aísla, sino que se convierte al compuesto de la fórmula IV, mediante reconfiguración e hidrólisis como se describió anteriormente, realizada sobre la mezcla de reacción del producto resultante de la alquilación del 2-cloro-6-fluorofenol con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida.

En los compuestos de partida e intermediarios, que se convierten a los compuestos de las fórmulas I a VI de una manera como se describe anteriormente en la presente, los grupos funcionales presentes, tales como los grupos amino, hidroxilo, y carboxilo, opcionalmente se protegen mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica de preparación. Los grupos hidroxilo, amino, y carboxilo protegidos son aquéllos que se pueden convertir bajo condiciones ligeras en grupos amino, hidroxilo, y carboxilo libres, sin que tengan lugar otras reacciones secundarias indeseables. Por ejemplo, los grupos protectores de hidroxilo son de preferencia grupos bencilo o bencilo sustituido.

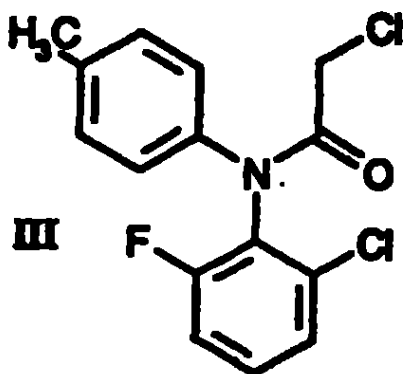
El proceso para la producción de los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, y VI, como se describen anteriormente, es un proceso novedoso y se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Por consiguiente, en aspectos adicionales, la invención incluye:

a) Un proceso para la producción de la lactama de la fórmula II:

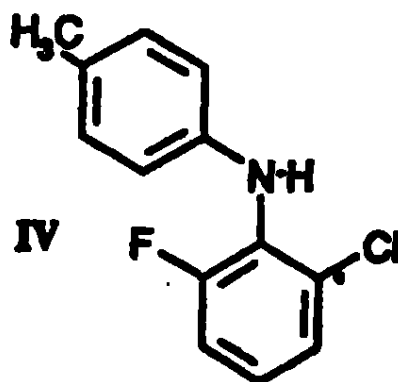


el cual comprende ciclización de un lactama de la fórmula III:



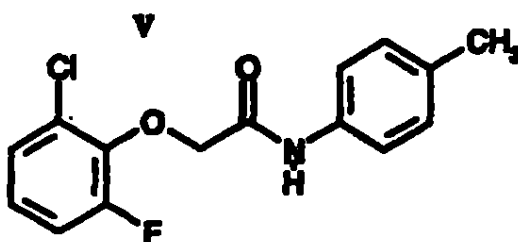
b) Un proceso para la producción del compuesto de la fórmula III, el cual comprende acilación-N de una difenilamina d la fórmula IV (2'-cloro-6-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina.

113



Con un cloruro de haloacetilo.

c) Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula VI, el cual comprende acoplar e hidrolizar un compuesto de la fórmula V:

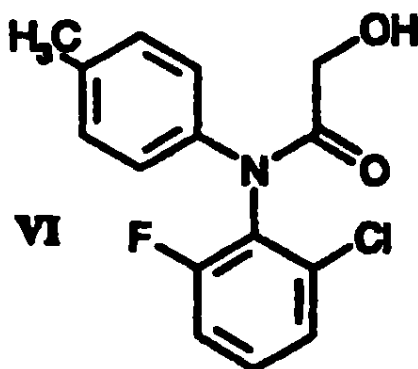


d) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IV, el cual comprende acoplar el 2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno con toluidina-p;

e) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IV, el cual comprende acoplar el 2-cloro-6-fluoroanilina con 4-bromotoluenos;

416
274

f) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IV, el cual comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula VI;



g) Un proceso para la formación de un compuesto de la fórmula VI, el cual comprende la reconfiguración de un compuesto de la fórmula V.

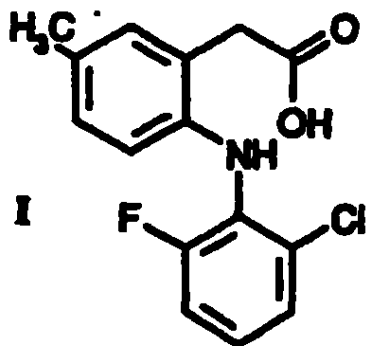
h) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula V, el cual comprende la alquilación de 2-cloro-6-fluorofenol con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida; y

i) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IV, el cual comprende la alquilación de 2-cloro-6-fluorofenol con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida, seguida por reconfiguración e hidrólisis del compuesto intermediario de la fórmula V.

Se puede utilizar uno o más de los procesos a) a i) anteriores en la preparación del compuesto de la fórmula I.

Por consiguiente, la invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I:

—

477
115

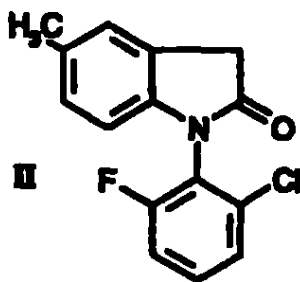
el cual comprende uno o más de los procesos a) a i) definidos anteriormente.

Todavía además, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se prepara mediante un proceso que comprende uno o más de los procesos a) a i) definidos anteriormente.

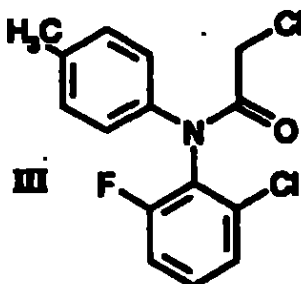
Los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, y VI, son novedosos y se incluyen por sí mismos dentro del alcance de la presente invención.

Por consiguiente, en todavía aspectos adicionales, la invención proporciona:

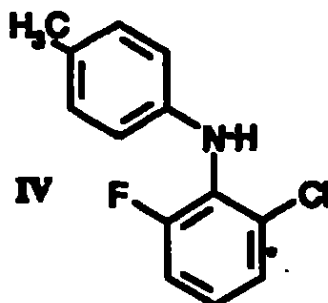
a) un compuesto de la fórmula II:



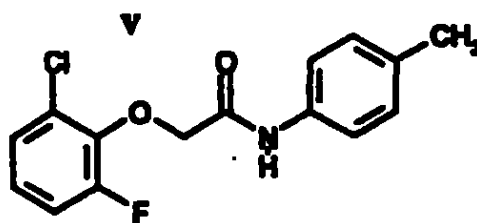
b) un compuesto de la fórmula III:



c) un compuesto de la fórmula IV:

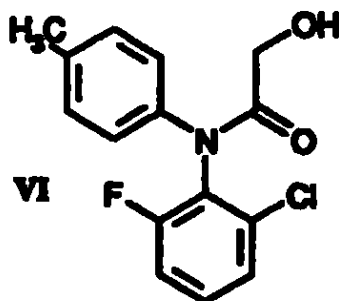


d) un compuesto de la fórmula V:



y

e) un compuesto de la fórmula VI:



HA
277

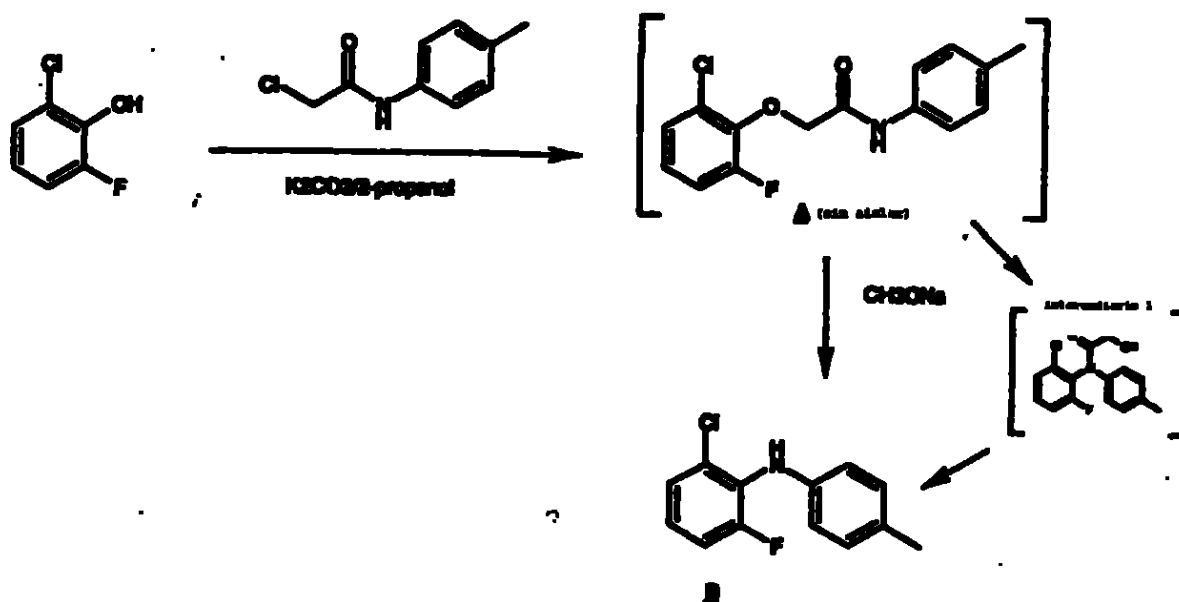
El 2-cloro-6-fluorofenol de la cloración de 2-fluorofenol, de preferencia en la presencia de cantidades catalíticas de una amina secundaria, por ejemplo diisopropilamina. En una modalidad preferida de acuerdo con la presente invención, la reacción de cloración comprende la adición simultánea de cloro y 2-fluorofenol a la mezcla de reacción, de preferencia utilizando una fracción de hexano como el solvente. Se ha encontrado que la adición simultánea de cuando menos parte, de preferencia la mayor parte, del cloro y el 2-fluorofenol a la mezcla de reacción, da lugar a una alta productividad y selectividad en la producción del producto deseado, 2-cloro-6-fluorofenol, comprándose con los productos indeseados secundarios 4-cloro y 2,4-dicloro. Además, el uso de fracciones de hexano permite el aislamiento del producto deseado 2-cloro-6-fluorofenol en una alta pureza (por ejemplo, del 99 por ciento), mediante cristalización.

Por consiguiente, en un aspecto de la invención proporciona un proceso para la producción de 2-cloro-6-fluorofenol, mediante cloración del 2-fluorofenol, el cual comprende adición simultánea de cloruro y 2-fluorofenol para la mezcla de reacción, de preferencia utilizando un solvente que comprende fracción de hexano.

La invención se describe además a manera de ilustración solamente en los siguientes Ejemplos.

720
118EJEMPLOS

Ejemplo 1: (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-
amina.



Se disuelven 14.6 gramos (100 milimoles) de 2-cloro-6-fluorofenol en 50 mililitros de 2-propanol, seguido por la adición de 15.5 gramos (112 milimoles) de carbonato de potasio, y 18.9 gramos (103 milimoles) de 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida. La mezcla se pone a reflujo durante 4 horas. En este tiempo, se termina la formación del **A**: 2-(2'-cloro-6'-fluorofenoxi)-N-(4-metilfenil)acetamida.

Se agregan lentamente 20 mililitros de una solución de metilato de sodio al 30 por ciento en metanol. Para mantener la temperatura de cuando menos 75°C se destilan aproximadamente 25 mililitros del solvente durante la adición. La mezcla se calienta durante 2 horas más para terminar la

119

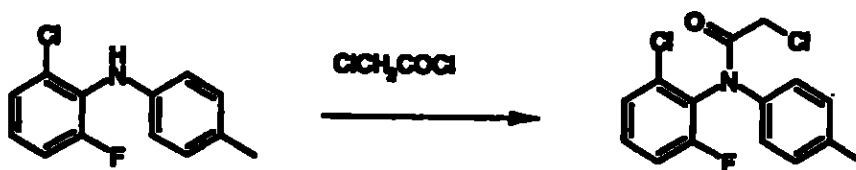
formación del B.

Luego, se destilan 5 mililitros de solvente y se agregan 3 mililitros de agua para obtener una solución de dos fases. La capa inferior se desecha. La capa superior se diluye con 35 mililitros de la fracción de heptano, y se lava con 25 mililitros de agua tres veces. La fase orgánica se separa y se concentra al vacío para obtener un aceite crudo B: 21.8 gramos de (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina. Este compuesto se usa sin purificación en el siguiente paso (HPLC 92 por ciento puro).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300K) δ 2.17 (s, 3H, CH_3); 6.53 [dd, $J = 8.5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 1.5$, 2H, HC(2) y HC(6)], 6.94 [d, $J = 8.0$ Hz, 2H, HC(3) y HC(5)], 7.16 [ddd, $J = 8.0$ Hz, $j_{\text{H-F}} = 6.0$, 1H, HC(4')], 7.25 [ddd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, $J_{\text{H-F}} = 8.0$, 1H, HC(5')], 7.34 [ddd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, $J_{\text{H-F}} = 1.5$, 1H, HC(3')]; 7.63 (s, 1H, NH).

MS(EI) m/z 235 (100, M^+), 200 (35, $(\text{M}-\text{Cl})^+$), 185 (55).

Ejemplo 2. 2-cloro-N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-N-(4-metilfenil) acetamida



122
120

20.4 gramos de amina cruda (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil) se calientan a aproximadamente 80°C y se tratan con 10.75 gramos de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se agita durante 2 oras y se diluye con 10 mililitros de 2-propanol. La solución se enfría a 35-40°C y se siembra. La suspensión precipitada se diluye con 30 mililitros de hexano, se enfría a 0-5°C y se agita durante aproximadamente 1 hora. Los cristales se aíslan mediante filtración, se lavan con una solución fría de 2-propanol/hexano 1/3. Después de secar, se obtiene, 22.7 gramos de 2-cloro-N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)acetamida. HPLC puro: 99 por ciento, P.F.: 79-80°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMF- d_7 , 400 MHz, 393K) δ 2.44 (s, 3H, CH_3); 4.32 (s, 2H, CH_2), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, HC(3) y HC(5)), 7.43 [ddd, $J=8.0, 2.0$ Hz, $J_{\text{H-F}}=8.0$, 1H, HC(5')], 7.48 [d, $J=8.0$ Hz, 2H, HC(2) y HC(6)], 7.55 [d, $J=8.0$ Hz, 1H, HC(3')], 7.60 [ddd, $J=8.0$ Hz, $J_{\text{H-F}}=5.5$, 1H, HC(4')].

Preparación de un material de partida 2-cloro-6-fluorofenol.

Una solución de 12.1 gramos (108 milimoles) de 2-fluorofenol, 70 miligramos de di-isopropilamina y 400 mililitros de una fracción de hexano, se calientan de 60-65°C.

Se introducen 4 gramos (56 milimoles) de cloruro a esta temperatura. Luego 60.5 gramos (540 milimoles) de 2-

12/

fluorofenol se añaden por goteo en la solución durante aproximadamente 2 horas, mientras se introducen a las mismas medidas 42 gramos (590) mas cloruro. Después que 4 gramos más de cloruro se introduzcan a la cloración completa.

5.2 por ciento de 4-cloro-6-fluorofenol

3.5 por ciento de 2.4-dicloro-6-fluorofenol

se destilan de 200-250 mililitros de solvente a presión normal. El resultado en solución concentrada se enfría lentamente a 0-5°C. Se agita la suspensión delgada obtenida a esta temperatura durante 1 hora, se lava con fracción de hexano frio y se seca a temperatura ambiente.

Produce: 78 gramos de cristales blancos. GC 99.7 por ciento.

P.F.: 63.5-64.5°C

MS(EI) m/z 146 (100, M⁺), 126 [19, (M-HF)⁺]

¹H-NMR (DMSO-d⁶, 500 MHz, 300K) δ 6.8 [ddd, J = 8.2 Hz, J_{H-F} = 5.5, 1H, HC(4)], 7.15 [m, 2H, HC(3) y HC(5)], 10.3 (s, 1H, OH).

Preparacion de material de salida de 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida

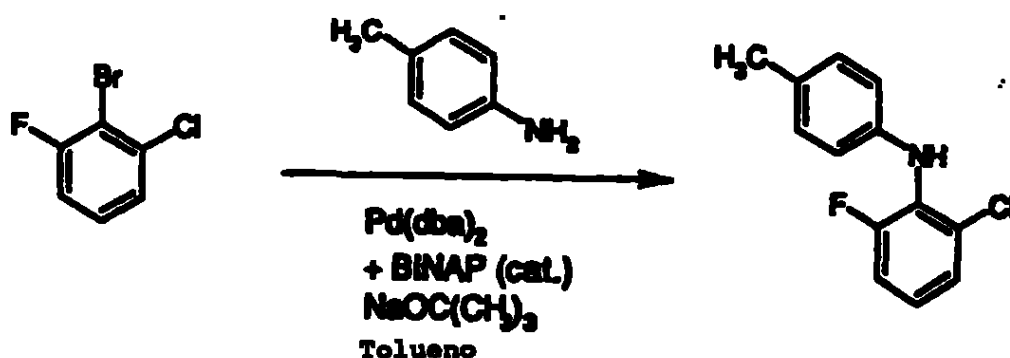
A una mezcla agitada de 34.5 gramos (322 milimoles) de p-toluidino, 100 mililitros de tolueno y 100 mililitros de agua se agrega a 20-25°C a partir de embudos por goteo separados de 42.3 gramos (375 milimoles) de cloruro de

12A
172

cloroacetilo y 39 mililitros de hidróxido de sodio concentrado a 30 por ciento, en esta medida para mantener un pH de 8 a 12. La suspensión obtenida se enfría a 0-5°C. El compuesto cristalino se filtra, se lava con agua y con tolueno frío y se seca.

Se producen: 55 gramos HPLC > 99 por ciento.

Ejemplo 3: (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil-
amina de 2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno y p-toluidino.

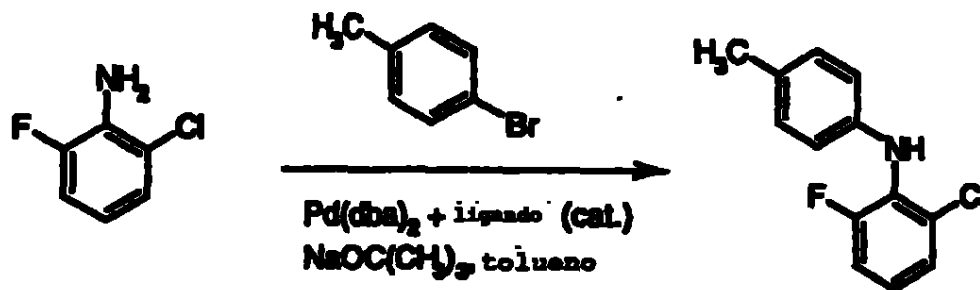


Una mezcla de 2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno (32 gramos, 153 milimoles), p-toluidino (16.4 gramos, 153 milimoles), terbutilato de sodio (27.5 gramos, 286 milimoles), (+)- BINAP [2,2'-Bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalín, 0.66 gramos, 1.1 milimoles) y tolueno (250 mililitros) se agitan bajo nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos. Después de la adición del Paladium-bis-(dibencilidenacetona) (0.8 gramos, 1 milimol), la mezcla se calienta a 110°C (hasta reflujo) durante

125
123

14-20 horas. La mezcla luego se enfría a 30°C, se agregan agua (60 mililitros), ácido clorhídrico concentrado (60 mililitros) así como carbón y célite (5 gramos de cada uno) y se agitan durante una hora continua. La mezcla se filtra y el filtrado se separa en fases. La fase orgánica se lava con agua (3 veces, cada una con 70 mililitros) y se concentra al vacío para obtener 37.2 gramos de (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina. El producto se puede usar en el siguiente paso así; de una manera alternativa en un vacío de estilo kugelrohrdi.

Ejemplo 4: (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-
amina de 2-cloro-6-fluoroanilina y 4-bromotolueno.

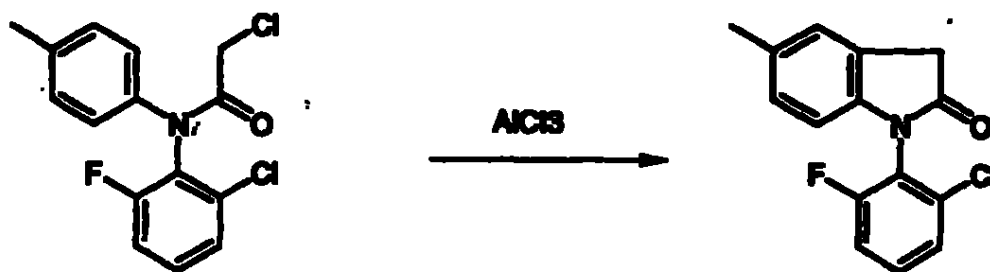


Una mezcla de 2-cloro-6-fluoroanilina (4.00 gramos, 27.5 milimoles), 4-bromotolueno (4.70 gramos, 27.5 milimoles), terburilato de sodio (4.75 gramos, 49.4 milimoles), y tolueno (55 mililitros) se agitan a 25°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla, se agrega una solución de paladium-

124

bis(dibencenacetona) (15.8 miligramos, 55 milimoles) y tributilfosfino terciario (1) (8.3 miligramos, 0.04 milimoles) en tolueno (5 mililitros) y la suspensión resultante se agita a 110°C durante 14 horas. La mezcla luego se enfría a 30°C. Se agrega agua (30 mililitros), ácido hidrociorhídrico concentrado (10 mililitros) carbón y célite (1 gramo de cada uno) y se sigue agitando durante 1 hora continua. La mezcla se filtra y el filtrado se separa en sus fases. La fase orgánica se lava tres veces con agua (10 mililitros) y se concentra en vacío para dar 6.5 gramos de crudo de (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina. El producto se puede usar directamente en el siguiente paso. De una manera alternativa se puede destilar en vacío mediante Kuglerrohr.

Ejemplo 5: 1-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5-metil-1,3-dihidroindol-2-ona.



Se trata una fusión de 124.8 grmos (400 milimoles) de 2-cloro-N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)acetamida a 100-120°C con 69.3 gramos (520 milimoles) de cloruro de

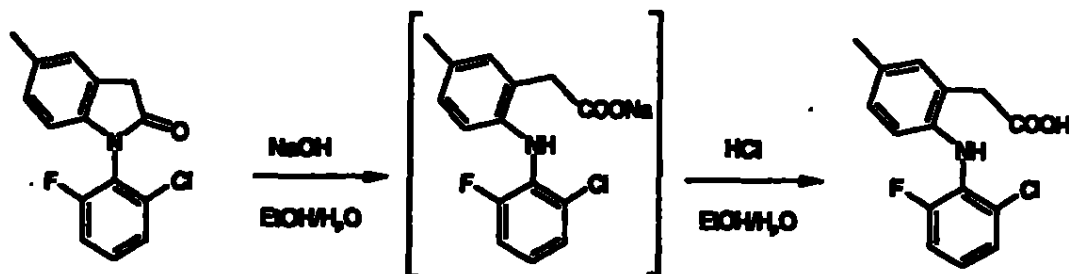
122
125

aluminio en partes pequeñas. La mezcla se calienta a 161°C y se agita durante 4-6 horas a esta temperatura.

La mezcla fundida se enfría a 110°C y se diluye con 300 mililitros de tolueno. La solución obtenida se agrega a 500 mililitros de agua a 60°C. La fase orgánica se separa por calor, se decolora con carbón activado, se filtra y se concentra a un volumen de aproximadamente 250 mililitros. La suspensión obtenida se enfría a 0-5°C, se filtra, se lava con 2-propanol frío. Después se seca, se obtienen 87 gramos de 1-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5-metil-1,3-dihidroindol-2-ona. P.F.: 137.5-138.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300K) δ 2.27 (s, 3H, CH_3); 3.83 (s, 2H, CH_2); 6.35 [d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, $\text{HC}(7)$], 7.01 [d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, $\text{HC}(6)$], 7.19 [s, 1H, $\text{CH}(4)$], 7.52 [ddd, $J=8.5, 2\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}}=1.5$, 1H, $\text{HC}(4')$].

Ejemplo 6. ácido [2-(2'-cloro-6'-fluoro-fenilamino)-5-metil-fenil]acético.



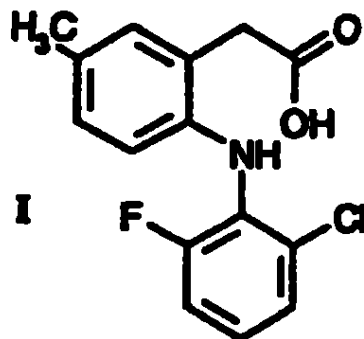
Una mezcla de 20 gramos de 1-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-

5-metil-1,3-dihidroindol-2-ona, 266 mililitros de etanol y 11 mililitros de agua se calientan a reflujo. 24 gramos de una solución de isróxido de sodio al 30 por ciento es agregada lentamente y el reflujo se continua por 1 hora. La solución se enfria a 40-45°C y se trata lentamente con una solución de 18 gramos de ácido clorhídrico concentrado en 94 grms de agua desionizada hasta un pH de 3-4. La suspensión obtenida se enfria a 20-25°C y el material cristalino se colecta por filtración, se lava con etanol/agua desionizada y se seca bajo presión reducida para obtener 19.5 gramos de ácido [2-(2'-cloro-6'-fluoro-fenilamino)-5-metil-fenil]acético puro. P.F.: 152-154°C

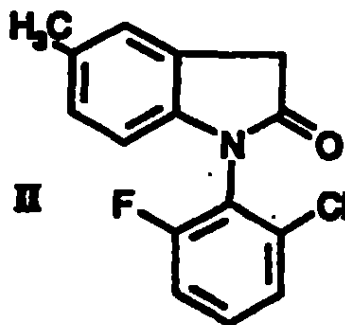
$^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300K) δ 2.21 (s, 3H, CH_3), 3.64 (s, 2H, CH_2); 6.42 [dd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}}=3.0$, 1H, HC(6)], 6.90 [dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H, HC(5)], 7.01 [d, $J=2.0$ Hz, 1H, HC(3)], 7.09 (s, 1H, NH), 7.09[ddd, $J=8.5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}}=5.5$, 1H, HC(4')], 7.23[ddd, $J=8.5$, 1.5Hz, $J_{\text{H-F}}=11.0$, 1H, HC(5')], 7.34 [ddd, $J=8.5$, 1.5 Hz, $J_{\text{H-F}}=1.5$, 1H, HC(3')], 12.67 (s, 1H, COOH).

REIVINDICACIONES

1. proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.



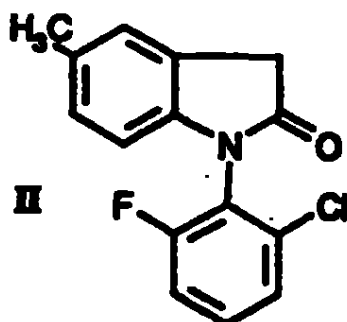
Que comprende hidrolizar una lactama de la fórmula II



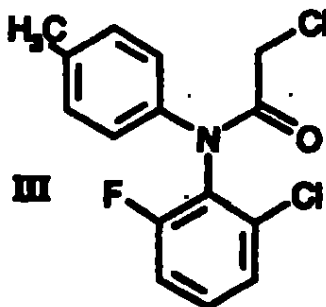
con una base; y en los procesos anteriores, si se desea, proteger temporalmente cualesquiera grupos reactivos que interfieran, y luego aislar el compuesto resultante de la invención; y si se desea, convertir el ácido carboxílico libre del compuesto de la fórmula I en un derivado de éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o si se desea,

convertir el ácido libre de la fórmula I en una sal, o una sal resultante en el ácido libre o en otra sal.

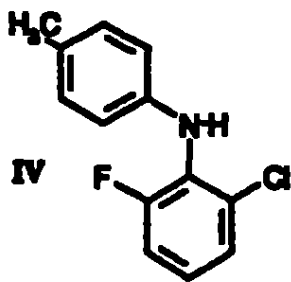
2. a) Un proceso para la producción de la lactama de la fórmula II:



el cual comprende ciclización de un lactama de la fórmula III:

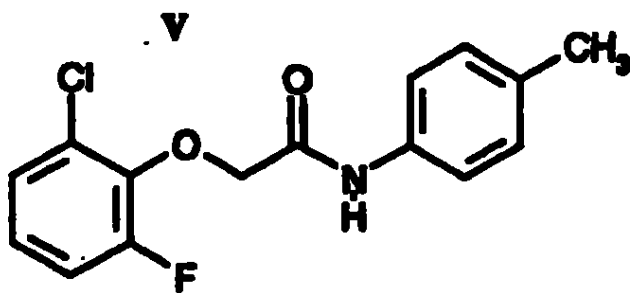


b) Un proceso para la producción del compuesto de la fórmula III, el cual comprende acilación-N de una difenilamina d la fórmula IV (2'-cloro-6-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina.



Con un cloruro de haloacetilo.

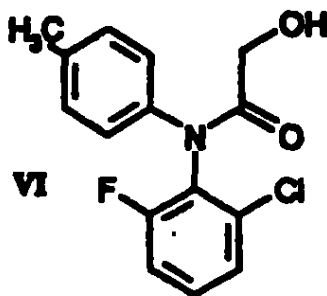
c) Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula VI, el cual comprende acoplar e hidrolizar un compuesto de la fórmula V:



d) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IV, el cual comprende acoplar el 2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno con toluidina-p;

e) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IV, el cual comprende acoplar el 2-cloro-6-fluoroanilina con 4-bromotoluenos;

f) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IV, el cual comprende la hidrólisis de un compuesto de la fórmula VI;

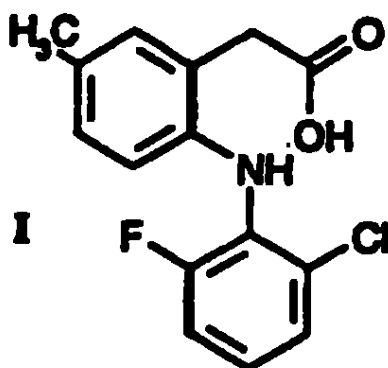


g) Un proceso para la formación de un compuesto de la fórmula VI, el cual comprende la reconfiguración de un compuesto de la fórmula V.

h) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula V, el cual comprende la alquilación de 2-cloro-6-fluorofenol con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida; y

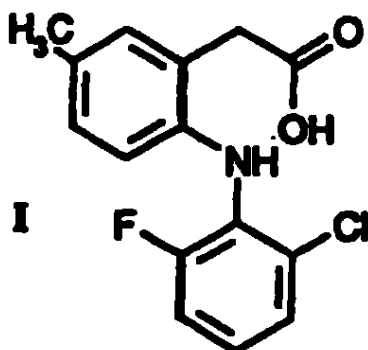
i) Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula IV, el cual comprende la alquilación de 2-cloro-6-fluorofenol con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida, seguida por reconfiguración e hidrólisis del compuesto intermediario de la fórmula V.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I



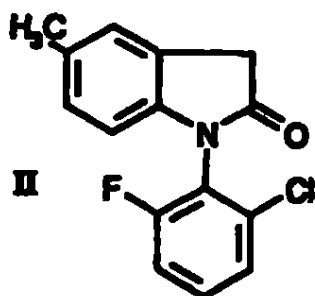
Que comprende uno o más procesos a) a i), como se define en la reivindicación 2.

4. Un compuesto de la fórmula I,

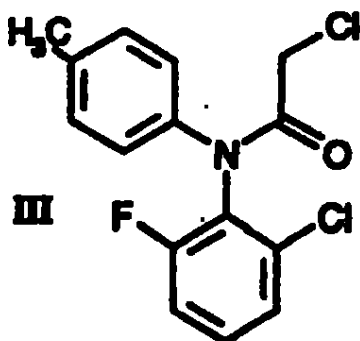


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se preparan por un proceso que comprende uno o más procesos a) a i) como se define en la reivindicación 2.

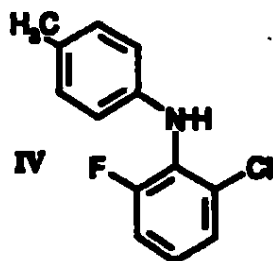
5. a) un compuesto de la fórmula II:

13A
132

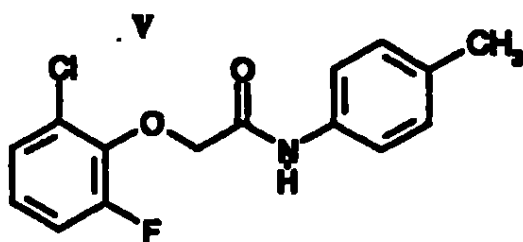
b) un compuesto de la fórmula III:



c) un compuesto de la fórmula IV:



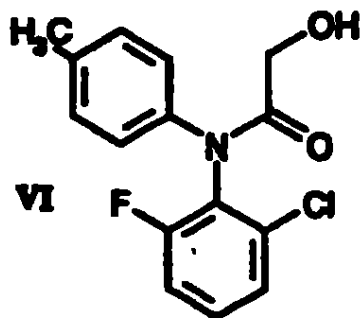
d) un compuesto de la fórmula V:



129
133

y

e) un compuesto de la fórmula VI:

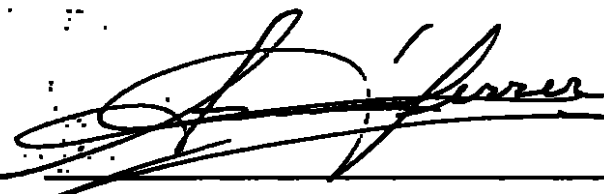


6. Un proceso para la producción de 2-cloro-6-fluorofenol mediante cloración del 2-fluorofenol, el cual comprende adición simultánea de cloruro y 2-fluorofenol a la mezcla de reacción, de preferencia utilizando un solvente que comprende fracción de hexano.

7. Todos los productos, procesos y utilidades novedosas sustancialmente como se describe anteriormente en la presente, particularmente con referencia a los ejemplos.

Yo, ANA ELENA FERRER RAMÍREZ, Perita Traductora Autorizada por el Tribunal Superior de Justicia del D.F., y miembro de la Organización Mexicana de Traductores, A.C., con domicilio en Av. Clavería 224-205, Col. Clavería, México, D.F. 02080, Tels. 5396 2669 y 5396 5201, certifico que el documento precedente es, a mi leal saber y entender, una traducción fiel y exacta del documento original en idioma inglés que tuve a la vista.

México, D.F., 5 de octubre de 2000

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ana Elena Ferrer Ramírez', written over a horizontal line.

Ana Elena Ferrer Ramírez